

# Dermatomiosite – desafios no tratamento?

## *Dermatomyositis – challenges in treatment?*

Rui Antunes\*, Marta Azevedo\*, José Paz\*\*, Maria do Sameiro Ferreira\*\*\*

### Resumo

As principais miopatias inflamatórias – dermatomiosite, polimiosite e miosite de corpos de inclusão – são raras, podendo ser difícil diferenciá-las de muitas outras condições que as mimetizam. Têm elevada morbilidade e, não raramente, são o primeiro sinal de uma neoplasia subjacente, podendo fazer parte do espectro de uma outra doença do tecido conjuntivo.

O tratamento das miopatias inflamatórias idiopáticas permanece um verdadeiro desafio devido, em parte, à heterogeneidade clínica e escassez de ensaios clínicos, bem como a escalas subóptimas para a quantificação de actividade *versus* sequelas da doença e sua diferenciação. Apesar das limitações e, após a confirmação do diagnóstico, determinação do subgrupo clínico e serológico do doente, avaliação das manifestações extramusculares e definição da contribuição relativa da actividade da doença *versus* lesões já estabelecidas e irreversíveis para a condição do doente, deve ser estabelecido um plano terapêutico orientado. Ainda que os corticosteróides constituam a base inicial do plano terapêutico, regimes combinando vários imunossuppressores e outros agentes imunológicos constituem novas estratégias que se somam ao arsenal terapêutico. Medidas de reabilitação e de fisioterapia são elementos críticos a incluir em cada estadió do tratamento.

Os autores apresentam dois casos de dermatomiosite, ilustrando a complexidade das apresentações e história natural desta doença e os benefícios de uma terapêutica intensiva.

Palavras chave: dermatomiosite, prednisolona, azatioprina, imunoglobulina, metotrexato, ciclofosfamida.

### Abstract

*The major inflammatory myopathies – dermatomyositis, polymyositis and inclusion body myositis – are uncommon and can be difficult to distinguish from many conditions that mimic them clinically. They have a high morbidity and are not infrequently the first sign of an associated malignancy and they may be a part of another connective tissue disease.*

*The treatment of the idiopathic inflammatory myopathies is challenging for a number of reasons – patient heterogeneity, limited clinical trial data and suboptimal assessment tools to quantitate disease activity and damage and reliably distinguish between them. Despite these limitations and challenges, and after confirming the diagnosis, determining the clinical and serologic subgroup of the patient, assessing extramuscular manifestations and defining the relative contribution of disease activity and damage to the patient's condition, a therapeutic plan should be developed and followed.*

*Although corticosteroids remain the mainstay of an initial treatment plan, combination immunosuppressive regimens and other novel disease-modifying immunologic agents are new additions to the therapeutic arsenal of inflammatory myopathy. Rehabilitative measures and physical therapy interventions are critical elements to include at every stage in the treatment plan.*

*The authors present two cases of Dermatomyositis, illustrate some of the complexities in the presentation and natural history of these disease and the benefits of intensive therapy.*

*Key words: dermatomyositis, prednisolone, azathioprine, immunoglobulin, methotrexate, cyclophosphamide.*

### Introdução

As miopatias inflamatórias idiopáticas são um grupo de doenças reumáticas sistémicas heterogéneas que incluem a Polimiosite (PM), a Dermatomiosite (DM) e a Miosite de Corpos de Inclusão (MCI) e caracterizam-se por fraqueza muscular proximal e simétrica secundária a inflamação crónica do tecido muscular, diferenciando-se entre si pelas características clínicas e histopatológicas.<sup>1</sup>

Clinicamente, os critérios de diagnóstico propostos em 1975 por Bohan e Peter, que combinam características clínicas, laboratoriais e histopatoló-

\*Interno Complementar de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina 2, Hospital de São Marcos, Braga

Recebido para publicação a 04.10.07

Aceite para publicação a 06.06.08

gicas, permanecem como aceitáveis e amplamente utilizados.<sup>2,3,4</sup> Os quatro primeiros critérios estão relacionados com a doença muscular – fraqueza muscular proximal, simétrica e progressiva, elevação da concentração sérica dos enzimas musculares, electro-miografia anormal e biopsia muscular compatível – e o último correspondendo às manifestações cutâneas típicas, as quais, quando presentes, diferenciam a DM das restantes miopatias inflamatórias. De facto, dado a semelhança semiológica e terapêutica com a polimiosite, a DM é geralmente descrita em conjunto com esta, apenas se diferenciando pelo envolvimento cutâneo típico.<sup>1,5,6,7</sup>

O diagnóstico definitivo da miopatia inflamatória requer biopsia muscular, permitindo também excluir muitas das entidades que a podem mimetizar. A electromiografia e os estudos imagiológicos, particularmente a ressonância magnética, são instrumentos adicionais de diagnóstico úteis. Esta, ao definir áreas de inflamação muscular activa, diminui a taxa de falsos negativos associada à biopsia (estimada em cerca de 10-25%).

O tratamento das miopatias inflamatórias, apesar dos avanços recentes nos esquemas de imunossupressão permanece um verdadeiro desafio, mesmo para o clínico mais experiente. A escassez de estudos clínicos prospectivos nesta área, comparando vários métodos de tratamento, advém da sua raridade aliado às manifestações heterogêneas e, por vezes, sistémicas, que conduzem a formas de apresentações únicas, de gravidade variável, com implicações terapêuticas diferentes.

Apesar das limitações e desafios, uma abordagem racional e sistematizada é essencial. Firmado o diagnóstico de miopatia inflamatória, identificar o seu subtipo é mandatório, dado que, por exemplo, o doente com MCI não apenas tem uma apresentação clínica única, como responde à terapêutica de forma diferente àquela que se verifica nos doentes com PM, DM e síndromes de *overlap*. Além disso, certos auto-anticorpos séricos podem antecipar potenciais complicações sistémicas, diferentes respostas ao tratamento e cursos clínicos diferentes, pelo que a sua caracterização pode ter utilidade terapêutica e prognóstica.<sup>8</sup> Devido ao potencial sistémico das miopatias inflamatórias, é essencial avaliar cada doente para envolvimento extramuscular, de modo a estabelecer um tratamento optimizado. A avaliação completa do doente poderá, dependendo dos sinais e

sintomas, incluir ecocardiograma, provas funcionais respiratórias, tomografia computadorizada pulmonar de alta resolução, ecocardiograma, bem como estudos da motilidade gastroesofágica.

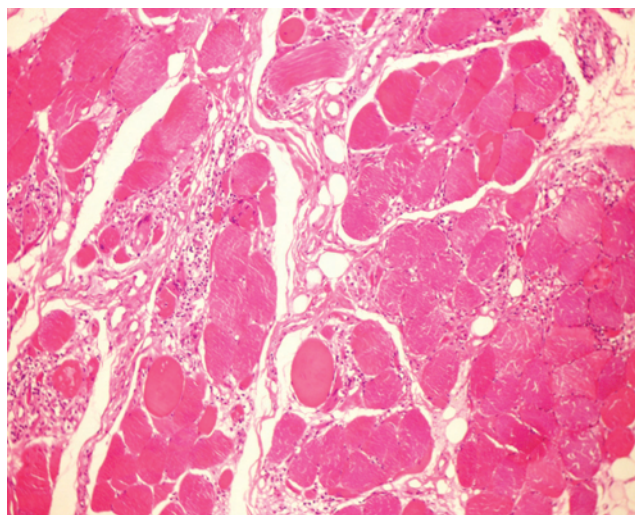
### Caso 1

Mulher de 42 anos, sem antecedentes de relevo, internada por quadro progressivo de astenia, adinamia, dor lombar bilateral com irradiação paroxística para o dorso e região cervical e fraqueza muscular proximal e simétrica envolvendo as cinturas escapular e pélvica com impacto funcional significativo, com 3 meses de evolução. Referia, nas últimas 4 semanas, eritema pruriginoso descamativo a nível das palmas das mãos, artralguas a nível dos cotovelos e joelhos, sem sinais inflamatórios associados, e disfagia progressiva para sólidos, de predomínio orofaríngeo.

Na admissão, apresentava eritema facial generalizado com edema periorbitário, lesões hiperqueratóticas descamativas a nível das palmas das mãos, com distrofia cuticular associada e telangiectasias periungueais, fraqueza muscular proximal dos membros (grau 3/5) e *head-drop* para a esquerda. Analiticamente, apresentava hemograma e leucograma normais, proteína C-reativa de 11.37 mg/dl, velocidade de sedimentação de 24 mm/h, creatinina cinase de 5179 U/L, desidrogenase láctica de 1820 U/L, aspartato aminotransferase de 176 U/L, com função tiroideia normal e gasimetria normal. O estudo imunológico revelou apenas anticorpos antinucleares positivos 1:160 com padrão nucleolar e anticorpos anti-histonas e anti-Topo-I/SCL-70 positivos (1+), com restantes auto-anticorpos específicos ou associados a miosite (JO-1, SRP, Mi 2, Ku, snRNP) negativos. A electromiografia revelou sinais sugestivos de miopatia moderada a grave, com presença de potenciais espontâneos de desnervação em repouso. A biopsia muscular do músculo deltóide direito evidenciou tecido muscular esquelético com focos de alterações degenerativas nas fibras musculares e com moderado infiltrado inflamatório polimorfo, perivascular, nas regiões do perimísio, compatível com a hipótese clínica de dermatomiosite (Fig 1).

Iniciou tratamento duplo, com prednisolona 1.5 mg/kg/dia associada a azatioprina 2 mg/kg/dia, em conjunto com um programa assistido de reabilitação física.

Com marcadores tumorais negativos, foi submetida a endoscopia digestiva alta, colonoscopia total,



Biopsia muscular evidenciando tecido muscular esquelético com focos de alterações degenerativas nas fibras musculares e com moderado infiltrado inflamatório polimorfo, perivascular, nas regiões do perímio. (coloração hematoxilina-eosina)

FIG. 1

ecografia abdominal e pélvica, mamografia e citologia cervico-vaginal, que, além de normais, excluíram malignidade subjacente.

Por bradicardia sinusal durante os primeiros cinco dias de internamento realizou Holter, que mostrou ritmo sinusal durante todo o registo, com raras extrassístoles supra-ventriculares e muito raras extrassístoles ventriculares isoladas, com actividade bradicárdica durante grande parte do tempo de registo, e ecocardiograma que foi normal. A tomografia axial de alta resolução torácica revelou áreas de discreta densificação no parênquima pulmonar com esboço de padrão em vidro despolido, relativamente dispersas, sugerindo patologia interstício-alveolar, compatível com as provas funcionais respiratórias, que evidenciaram síndrome ventilatória restritiva moderada e diminuição da transferência alvéolo-capilar do monóxido de carbono por *single-breath*.

Iniciou, em associação à terapêutica de base, ao 5º dia de internamento, pulsos mensais de metilprednisolona, 1g/dia durante três dias, e de imunoglobulina, 2g ao quarto dia, com melhoria gradual da força muscular e da disfagia, resolução completa da actividade bradicárdica e normalização analítica gradual. As lesões cutâneas foram desvanecendo. Teve alta, mantendo apenas uma fraqueza muscular grau 4/5. Completou

oito ciclos mensais de metilprednisolona e de imunoglobulina, término que coincidiu com a redução gradual da azatioprina e introdução de metotrexato 7.5mg/semana. Desde então, com melhoria gradual da força muscular até ao normal, altura em que iniciou redução gradual da prednisolona basal em 25% da dose a cada três meses, mantendo remissão total da doença.

## Caso 2

Adolescente de 16 anos, sexo feminino, sem antecedentes patológicos ou familiares relevantes, referenciada ao hospital por quadro progressivo de astenia, anorexia, mialgias de predomínio proximal atingindo as cinturas escapular e pélvica e regiões lombar e cervical, edema periorbitário e poliartralgias inespecíficas, de predomínio vespertino, com duas semanas de evolução. Nos últimos dois dias, referia disfagia de predomínio proximal para sólidos.

À entrada, apresentava quadro compatível com miopatia proximal simétrica, com mialgias e dor à palpação dos grupos musculares de ambos os braços e dificuldade nos movimentos de elevação contra a gravidade dos membros superiores e inferiores, com força muscular grau 4/5 e edema moderado a nível dos membros superiores, e periorbitário. Analiticamente com hemograma e leucograma normais, proteína C-reativa de 15.46 mg/dl, velocidade de sedimentação de 32mm/h, creatinina cinase de 10901 U/L, desidrogenase láctica de 1820 U/L, aspartato aminotransferase de 1083 U/L, com funções tiroideia e renal normais e gasometria normal. O estudo imunológico revelou anticorpos antinucleares positivos 1:80 com padrão nucleolar e anticorpos anti-SSA/Ro52 e anti-Topo-I/SCI-70 positivos (1+), com anti-dsDNA negativo. Auto-anticorpos específicos ou associados a miosite (JO-1, SRP, Mi 2, Ku, snRNP) negativos. Serologias infecciosas negativas.

Ao segundo dia de internamento iniciou *rash* heliotrópico característico (Fig. 2) e eritema palmar com telangiectasias ungueais e hipertrofia cuticular (Fig. 3). A biopsia do músculo deltóide direito revelou múltiplos focos de rabdomiólise associados a infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário perivascular, mas também intersticial, focalmente com presença de histiócitos em torno de fibras musculares necrosadas, concluindo como miosite enquadrável em situação de Dermatomiósite (Fig. 4). A electro-miografia demonstrou condução nervosa periférica normal, com traçados com características miopáticas





Rash heliotrópico.

FIG. 2

e potenciais de repouso consistentes com miopatia inflamatória grave.

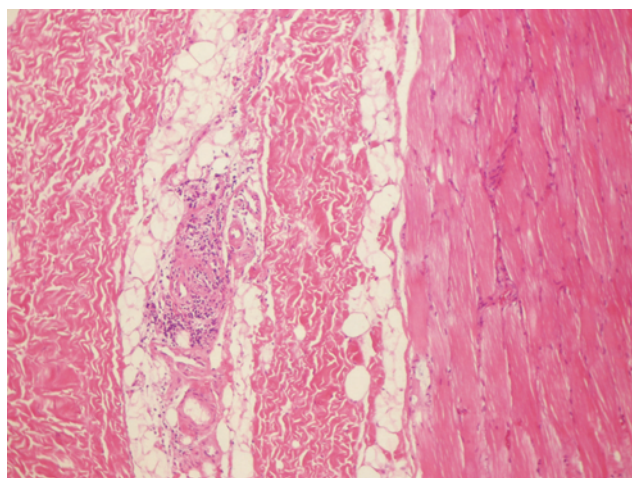
Iniciou, ao 2º dia de internamento, prednisolona oral, 1mg/kg/dia, com melhoria gradual dos marcadores de citólise, nunca atingindo, no entanto, a normalidade e sem melhoria clínica evidente. Ao 15º dia de internamento, por disfagia total sustentada, com necessidade de entubação nasogástrica para alimentação, agravamento fulminante da fraqueza muscular (tetraparésia grau 2/5) e agudização analítica dos marcadores de citólise muscular, substituiu terapêutica para prednisolona 2mg/kg/dia, por via endovenosa, associada a azatioprina 2mg/kg/dia e tratamento de reabilitação física.

A endoscopia digestiva alta revelou apenas hiperemia da mucosa do antro, com biópsia negativa para neoplasia e *H. pylori*. A manometria esofágica demonstrou incapacidade de deglutição adequada com disfagia de transferência envolvendo os músculos faríngeos proximais, não sendo observáveis a nível esofágico ondas peristálticas de características normais. O



Eritema palmar com telangiectasias ungueais e hipertrofia cuticular.

FIG. 3



Biópsia muscular revelando múltiplos focos de rabdomiólise associados a infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário perivascular, mas também intersticial, focalmente com presença de histiócitos em torno de fibras musculares necrosadas. (coloração hematoxilina-eosina)

FIG. 4

ecocardiograma foi normal e a TC tóraco-abdomino-pélvica, para além de excluir patologia neoplásica associada, revelou, a nível do parênquima pulmonar, sobretudo à esquerda, áreas de maior densidade em padrão de vidro despolido com micronodularidades acinares sugestivas de pneumonite intersticial. Provas funcionais respiratórias com padrão ventilatório misto e capacidade de difusão diminuída, sem insuficiência respiratória associada.

Sem qualquer melhoria clínica, foi proposta para ciclos quinzenais de imunoglobulina 2 g/kg, pulsos quinzenais de metilprednisolona 30 mg/kg, em três dias consecutivos e ciclofosfamida 1 g/m<sup>2</sup>, semanalmente, em associação à terapêutica de base.

Ao segundo mês de tratamento combinado apresentava melhoria clínica e analítica, com normalização dos marcadores de citólise muscular, sem disfagia e força muscular grau 3/5. Teve alta para o domicílio no final do terceiro mês, mantendo seguimento em consulta externa e terapêutica em regime de hospital de dia. Suspendeu gradualmente os ciclos semanais de ciclofosfamida, seguida dos ciclos quinzenais de metilprednisolona e de imunoglobulina, altura em que iniciou metotrexato 7.5 mg/semana em toma única. Desde então com melhoria progressiva, assintomática e com força muscular grau 5/5. Iniciou, então, desmame progressivo da corticoterapia basal e da azatioprina, estando actualmente em tratamento de remissão com metotrexato 7.5mg/semana e prednisolona 10 mg/dia.

## Discussão

A DM, apesar de poder ocorrer em qualquer idade, apresenta uma distribuição bimodal, com picos de incidência em crianças entre os 5 e 15 anos e adultos entre os 40 e 60 anos, com ligeira predominância feminina.<sup>9</sup> O *rash* heliotrópico e as pápulas de *Gottron* são lesões cutâneas características e, provavelmente, patognomónicas da DM. O primeiro é um *rash* violáceo periorbitário, com ou sem edema associado, simétrico e que pode variar entre o discreto e o exuberante.<sup>5,6</sup> As pápulas de *Gottron*, pápulas ou placas violáceas, descamativas a psoriáticas, que envolvem as superfícies extensoras das articulações, sobretudo as metacarpofalângicas e interfalângicas, ocorrem em 1/3 dos doentes, podendo ser confundidas com lesões de lúpus eritematoso ou, por vezes, com psoríase. Outras alterações cutâneas, ainda que frequentes na DM, não são patognomónicas, nomeadamente, o eritema malar, o poiquiloderma em áreas fotoexpostas e alterações cuticulares e periungueais (distrofia cuticular, enfartes hemorrágicos punctiformes, telangiectasias periungueais). A calcinose cutânea, que ocorre em cerca de 30-70% dos casos de dermatomiosite juvenil e em apenas 10% dos casos em idade adulta, é mais frequente a nível das articulações dos punhos, cotovelos e joelhos e em áreas sujeitas a traumatismo, associando-se a actividade aumentada da doença e a

morbilidade e mortalidade elevadas. O envolvimento cutâneo pode preceder o desenvolvimento da miopatia e pode persistir mesmo após o controlo e quiescência da mesma.<sup>6</sup> Um pequeno grupo de doentes apresenta apenas o componente cutâneo da doença, sem nunca virem a desenvolver miopatia, sendo classificados como apresentando dermatomiosite amiopática.<sup>10,11</sup> Contudo, nestes casos, a biopsia muscular, se realizada, revela envolvimento muscular subclínico, com inflamação perivascular e do perimísio típica.

Alterações clínicas e laboratoriais sugestivas de envolvimento muscular são características primárias da DM clássica. A miopatia atinge primariamente os músculos proximais, é geralmente simétrica e lentamente progressiva ao longo de semanas a meses. Os sintomas iniciais incluem mialgias, fadiga e fraqueza muscular. A dor à palpação dos grupos musculares é variável.

A DM é uma doença sistémica.<sup>6</sup> Artralgias e artrite, sobretudo das pequenas articulações das mãos, cotovelos e joelhos, ocorrem em cerca de um quarto dos doentes, geralmente acompanhadas de rigidez matinal. Doença esofágica está presente em cerca de 10-15% dos casos, a qual se manifesta por disfagia proximal, secundária ao envolvimento do músculo estriado, correlacionando-se com a severidade da doença e curso rapidamente progressivo, e/ou disfagia distal, por envolvimento do músculo liso, a qual é comum em doentes com síndromes de *overlap* com esclerodermia. A disfagia *per se* é sinal de mau prognóstico e correlaciona-se com envolvimento pulmonar concomitante. Doença pulmonar ocorre em cerca de 15-30% dos doentes, com a pneumonite intersticial sendo o processo secundário mais frequente. Quando ocorre, é um factor de mau prognóstico e os doentes com auto-anticorpos anti-sintetase têm especial predisposição para ela. As provas funcionais respiratórias com capacidade de difusão e os achados típicos na tomografia computadorizada de alta resolução são altamente sensíveis na sua detecção.<sup>6</sup> Doença cardíaca sintomática é pouco frequente, mas quando ocorre é, também ela, factor de mau prognóstico. Várias alterações foram descritas, nomeadamente, defeitos de condução, arritmias, pericardite, miocardite, cardiomiopatia dilatada e doença valvular.

Instalada a suspeita clínica, o estudo laboratorial deverá revelar elevação da concentração sérica dos enzimas musculares (creatina quinase, aldolase, desidrogenase láctica e aspartato aminotransferase).

O estudo imunológico é geralmente positivo para anticorpos antinucleares. Vários auto-anticorpos associam-se fortemente a determinados subtipos clínicos.<sup>12</sup> Os anticorpos anti-Jo-1 associam-se a envolvimento pulmonar<sup>13</sup> (doença pulmonar intersticial). A denominada síndrome anti-sintetase (anti-Jo-1), caracteriza-se, na sua forma típica, por febre, fenómeno de Raynaud, artrite, doença pulmonar intersticial e 'mãos mecânicas'. Os doentes com anti-Mi-2 geralmente apresentam *rash* envolvendo o tronco e dorso, com respostas mais favoráveis ao tratamento, sendo altamente específicos de dermatomiosite. Doentes com anti-SRP apresentam doença mais agressiva e de início súbito. Outros auto-anticorpos, como anti-PM-Scl e anti-Ku, associam-se a síndromes de *overlap* com esclerodermia.

A electromiografia revela actividade espontânea aumentada com fibrilhações, descargas repetitivas complexas e ondas positivas pontiagudas. As unidades motoras voluntárias consistem em unidades polifásicas de baixa amplitude.<sup>5</sup> Estas alterações, ainda que não patognomónicas, confirmam a existência de miopatia activa.

A biopsia muscular confirma o diagnóstico. A inflamação é predominantemente perivascular, do perímio e dos septos interfasciculares. As fibras musculares sofrem fagocitose e necrose, geralmente em grupos (microenfartes), envolvendo uma porção de um fascículo muscular ou a periferia deste, resultando em atrofia perifascicular, a qual é diagnóstica da doença.<sup>14</sup>

Apesar de todas as miopatias inflamatórias estarem associadas a risco aumentado de neoplasias, especialmente nos mais idosos, essa associação é mais nítida na DM.<sup>11</sup> A associação da dermatomiosite a doença neoplásica (mama, ovário, útero, pulmão, estômago e linfomas não *Hodgkin*, mais frequentemente) ocorre em cerca de 20-25% dos casos, e pode preceder ou acompanhar o diagnóstico, ou surgir posteriormente.<sup>15</sup> Um rastreio anual com exame físico completo, ecografia pélvica, citologia cervico-vaginal, mamografia e radiografia convencional do tórax é geralmente suficiente e deve ocorrer pelo menos nos 3 primeiros anos de doença.

Após confirmação do diagnóstico, determinação do subtipo clínico e serológico, avaliação das manifestações extramusculares e definição da actividade da doença (*versus* danos já estabelecidos e irreversíveis), deve ser estabelecido um plano terapêutico multidis-

ciplinar, o qual deve incluir decisões acerca do método de monitorização da actividade da doença. Ainda que a fraqueza muscular constitua um indicador crítico de actividade da doença, ela é difícil de quantificar. O teste manual para a força muscular, usando a escala de 0-5 do *Medical Research Council*, é um método grosseiro e pouco sensível, particularmente na detecção de pequenos, mas importantes, graus de fraqueza muscular. Medições mais objectivas, como as de um dinamómetro isocinético, são mais reprodutíveis mas mais caras e menos disponíveis. Contudo, a função muscular isolada não discrimina entre doença activa e doença crónica já com lesões estabelecidas e irreversíveis, sendo necessária a combinação com o estudo analítico. A velocidade de sedimentação e outros reagentes de fase aguda estão elevados apenas numa minoria de doentes, pelo que não são úteis na avaliação da actividade da doença. A actividade sérica da Creatinina cinase (ou de outros enzimas musculares) pode ser útil na determinação da actividade da doença, mas a relação não é linear, com as melhorias na capacidade funcional parecendo ser o indicador mais importante de resposta à terapêutica.<sup>8,16,17</sup>

O *timing* e a agressividade do tratamento físico e das intervenções de reabilitação têm sido uma área de debate ao longo dos anos, dado o risco de indução de *flares* na doença.<sup>1</sup> Contudo, estudos recentes demonstraram que o exercício, benéfico na preservação e melhoria da capacidade funcional muscular, é seguro, sem risco de agudizar a inflamação muscular, medida quer pelos níveis séricos dos enzimas musculares quer pela biopsia muscular e ressonância magnética.<sup>18,19</sup> A abordagem actual da intervenção não farmacológica deve ser sistematizada a cada estadio da doença, combinando progressivamente exercícios passivos a programas assistidos de exercícios isocinéticos e isométricos, e culminando num regime de condicionamento aeróbico.

Os corticosteróides continuam a ser a base do tratamento inicial das miopatias inflamatórias, com doses dependentes da severidade da doença e factores de risco subjacentes para a toxicidade inerente. Uma das abordagens é iniciar com uma dose oral diária equivalente a 1mg/kg/dia, em duas tomas diárias.<sup>1</sup> Alguns autores defendem a utilização de pulsos iniciais de 3 dias de metilprednisolona 1g/dia, na tentativa de encurtar o curso da doença e de indução de remissão clínica. Após normalização dos enzimas musculares (geralmente após 1-2 meses) e

inactividade clínica, a dose é consolidada numa toma única diária e progressivamente reduzida em 20-25% a cada 3-4 semanas, até uma dose diária de 5-10mg, que é mantida até completar pelo menos um ano de tratamento. Este representa um regime para o doente ideal, sem factores de gravidade, que responde ao corticóide e não manifesta significativos efeitos laterais à corticoterapia prolongada.

Contudo, cerca de 25-30% dos doentes não respondem aos corticóides sistémicos, com ausência de resposta ou recaídas múltiplas, e 25-50% desenvolvem efeitos laterais importantes corticóide-relacionados.<sup>1,6</sup> Assim, o tratamento precoce com agentes imunossuppressores, como metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, clorambucil ou ciclosporina, pode ser efectivo na indução e manutenção de remissão. De facto, os imunossuppressores são agentes efectivos como poupadores de corticóides, nas recaídas após tentativas repetidas de desmame, nos casos de doenças rapidamente progressivas com compromisso de órgãos vitais ou naqueles doentes simplesmente refractários à corticoterapia.

Apesar da escassez relativa de estudos, a selecção dos imunossuppressores já não permanece largamente empírica e dependente da experiência pessoal do clínico. A terapêutica com metotrexato e azatioprina é agora considerada de primeira linha, com claras vantagens sobre as outras opções. De forma menos conclusiva face aos estudos publicados, estão a ciclofosfamida e, num patamar subsequente, a ciclosporina e o micofenolato mofetil, aguardando-se resultados com o Rituximab.

A azatioprina (2.5-3.0 mg/kg, oral) tem um efeito poupador de corticóide significativo, alheado a um efeito clínico funcional favorável, quando comparado à terapêutica única com corticóide,<sup>20</sup> mas com um tempo de latência de cerca de 3-4 meses. O Metotrexato (7.5-10mg/semana com incrementos de 2.5mg até uma dose alvo de 25mg/semana, oral), com actuação mais rápida, é considerado como terapêutica adjuvante de primeira linha. A combinação de metotrexato oral com azatioprina apresenta benefício adicional no tratamento da doença resistente à corticoterapia.<sup>21</sup> Um estudo demonstrou que os doentes com anticorpos anti-Jo-1 apresentam resposta clínica mais favorável ao metotrexato, quando comparada à verificada com azatioprin.<sup>22</sup>

A ciclosporina (100-150mg, 2 vezes dia, oral) tem sido descrita como tendo benefícios comprovados no

tratamento da dermatomiosite juvenil e do adulto. O micofenolato mofetil (2g/dia) emergiu como uma opção promissora e bem tolerada, sendo efectivo não apenas no controlo da doença activa como, potencialmente, ao poder induzir remissão prolongada, pode evitar a necessidade de altas doses de corticóides e de tratamentos prolongados. Actualmente pode constituir uma alternativa aos agentes imunossuppressores convencionais ou a primeira linha em alguns doentes com doença severa.<sup>23</sup> A ciclofosfamida (0.5-1g/m<sup>2</sup>, endovenosa) tem mostrado resultados mistos e parece ter benefício na doença pulmonar intersticial, com benefício clínico *major* na dermatomiosite juvenil (e, possivelmente, do adulto) severa ou refractária.<sup>24</sup>

Em doentes com miosite severa e com manifestações extramusculares graves (como doença pulmonar intersticial ou miocardite), está recomendado iniciar tratamento combinado com prednisolona e metotrexato ou azatioprina,<sup>25</sup> dada a possibilidade de remissão ser mais provável. Outra possibilidade é instituir pulsos intravenosos de metilprednisolona para um controlo mais rápido da doença. Alguns estudos demonstraram benefício no uso de imunoglobulina em altas doses nestes casos.<sup>8,20</sup> A imunoglobulina intravenosa (1-2g/kg) tem-se mostrado promissora, sendo efectiva tanto na melhoria clínica, a qual pode ser dramática, mesmo após a primeira sessão, como resolvendo a imunopatologia subjacente, como demonstrado em biopsias musculares repetidas.<sup>1,26</sup> Contudo, os seus efeitos são de curta duração, exigindo repetição a cada 6-8 semanas. Isoladamente é insuficiente na supressão da actividade da doença,<sup>8,27</sup> pelo que exige sempre terapêutica de base subjacente.

Formas mais específicas de tratamento, com alvo em várias citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) e em células B e T e seus receptores, têm-se revelado promissoras no tratamento de casos refractários e resistentes às abordagens mais clássicas.<sup>28</sup> Estudos preliminares reportam taxas de sucesso significativas com o Infliximab e o Etanercept.

Os dois casos apresentados pelos autores ilustram a complexidade e os desafios na abordagem dos doentes com dermatomiosite. As manifestações iniciais, clínicas e laboratoriais são inespecíficas, com apresentações com índices de gravidade variáveis, que, em muitos casos, justificam tratamentos desde logo agressivos, combinando várias classes de imunossuppressores, com esquemas de desmame e de manutenção individualizados a cada caso. ■



## Bibliografia

1. Lundberg I, Chung Y. Treatment and investigation of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* 2000 ; 39(1): 7-17.
2. Christopher-Stine L, Plotz PH. Adult inflammatory myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18(3): 331-344.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis I. *N Engl J Med* 1975; 292(7):344-347.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis II. *N Engl J Med* 1975; 292(8):403-407.
5. Dalakas M, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362(9388):971-982.
6. Callen J. Dermatomyositis. *Lancet* 2000 ;355 (9197): 53-57.
7. Koler R, Montemarano A. Dermatomyositis. *Am Fam Physician* 2001;64 (9): 1565-1572.
8. Oddis C. Idiopathic Inflammatory myopathies: A treatment update. *Current Rheum Rep* 2003; 5: 431-436.
9. Drake L, Dinehart S, Farmer E, Goltz R, Graham D. Guidelines of care for dermatomyositis. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol* 1996; 34:824-829.
10. Euwer R, Sontheimer R. Amyopathic DM (DM sine myositis). *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 959-966.
11. Wakata N, Kurihara T. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol* 2002; 41(11):729-734.
12. Love LA, Leff RL, Fraser DD. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 360-374.
13. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Antibody to Jo-1 in polymyositis/dermatomyositis: association with interstitial pulmonary disease. *J Rheumatol* 1984; 11:633-665.
14. Dalakas M. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(4):779-798.
15. Stockton D, Doherty V. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001; 85(1):41-45.
16. Fudman E, Schnitzer T. Dermatomyositis without creatine kinase elevation. *Am J Med* 1986; 80:329-332.
17. Adams E, Plotz P. The treatment of myositis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:127-138.
18. Bunch T. Prednisone and azathioprine for polymyositis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:45-48.
19. Hicks J, Miller F. Isometric exercise increases strength and does not produce sustained creatinine phosphokinase increases in a patient with polymyositis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1399-1401.
20. Alexanderson H, Stenström C, Lundberg I. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology* 1999; 38: 608-611.
21. Villalba L, Hicks J, Adams E. Treatment of refractory myositis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:392-399.
22. Joffe M, Love L, Leff R. Drug therapy of idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine and methotrexate and comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993; 94: 379-387.
23. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology* 2005; 44:386-389.
24. Riley P, Maillard S, Wedderburn L. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology* 2004; 43:491-496.
25. Mastaglia F, Phillips B, Zilko P. Inflammatory myopathy. *Curr Treatment Opt Neurol* 1999; 1:263-272.
26. Dalakas M, Illa J, Dambrosia J. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Eng J Med* 1993; 329: 1993-2000.
27. Cherin P, Piette J, Wechsler B. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: An open study in 11 adult patients. *J Rheumatol* 1994; 21: 1092-1097.
28. Dalakas M. Progress in inflammatory myopathies: good but not enough. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 569-573.